

Untersuchungen über die
praenatale Geschlechtsbestimmung
aus dem Speichel der Mutter

von

WOLFGANG HENRICHSEN

Untersuchungen über die praenatale Geschlechtsbestimmung
aus dem Speichel der Mutter.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Wolfgang Henrichsen
aus Frankfurt/M-Höchst



Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. C. K o r t h

Referent: Professor Dr. R. D y r o f f

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1957

I n h a l t s ü b e r s i c h t .

	Seite
Überblick über die Methoden der praenatalen Geschlechtsbestimmung	4
Der RICHARDSON - Test	7
Arbeitsmethodik	11
Eigene Untersuchungen	15
Statistische Auswertung	21
Stellungnahme	23
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	26

Die Frage nach dem Geschlecht des werdenden Kindes hat schon zu allen Zeiten die Heilkundigen beschäftigt. Die ersten Aufzeichnungen stammen aus einem ägyptischen Papyrus "Eber" aus dem Jahre 1500 vor Christi Geburt. Dort kann man folgendes lesen (MARTIUS): "Andere Untersuchung, ob eine Frau gebären wird oder nicht gebären wird: Gerste und Spelt, welche eine Frau täglich mit ihrem Urin benetzt, wie Datteln und wie Sand, in zwei Beuteln, wenn sie beide wachsen, wird sie gebären, wenn die Gerste wächst, ist es ein Knabe, wenn der Spelt wächst, ist es ein Mädchen, wenn sie nicht wachsen, gebiert sie nicht." Eine ähnliche Methode wird 150 Jahre später in dem Papyrus "Berol" beschrieben (MARTIUS, KÄSSBACHER): Danach sollen die Körner von Weizen und Gerste mit dem Morgenurin Schwangerer begossen werden. Keimt die Gerste zuerst, soll es einen Knaben, keimt der Weizen zuerst, soll es ein Mädchen geben. (Diese Methode wurde 1952 und 1953 von FÖRSTER und dann von MANGER nachgeprüft. Beide kamen zu einer Treffsicherheit von etwa 80 %!)

Die Heilkunde Chinas versuchte das Geschlecht aus dem Puls vorauszusagen. Die Ärzte Indiens glaubten, daß ein kräftigeres Ausschreiten mit dem rechten Bein und die Vergrößerung der rechten Brust vor der linken, für einen Knaben spreche. Ebenso waren sie der Meinung, daß ein Traum von masculinen Dingen, wie Lotosblumen, Mangrovenbäumen u.a., für einen zu erwartenden Knaben sprächen. (KÄSSBACHER).

Die Hippokratiker behaupteten, daß Frauen, die ein Mädchen trügen, einen schmutzigeren Teint hätten und bei ihnen die Brustwarzen nach unten zeigten, während bei Frauen, die einen Knaben zur Welt bringen würden, die Brustwarzen nach oben ständen.

Ein blaß-wässriger Fluor bei Graviden spreche für einen Knaben, ein dünnflüssig-roter hingegen für ein Mädchen, glaubte PSEUDOARISTOTELES.

Im 6. Jahrhundert stellte AETIOS von AMIDA fest, daß bei Frauen mit Knabenschwangerschaften die Gefäße der rechten Mutterseite, besonders die unter der Zunge, stärker entwickelt seien.

FINKE gab kürzlich eine umfassende Literaturübersicht über

sämtliche Methoden der Geschlechtsvorausbestimmung.

Er teilt die angewandten Methoden in direkte - die am Foeten selbst, bzw. am Fruchtwasser den Nachweis anstellen - und in indirekte, die sich der Körperflüssigkeiten der Mutter bedienen, oder aus irgendwelchen Veränderungen des Organismus der graviden Frau, ihre Schlüsse zu ziehen versuchen.

a) direkte Methoden:

Zunächst ist der in Deutschland von LANGREDER beschriebene Nachweis von typisch weiblichen Zellen im Fruchtwasser anzuführen. Es handelt sich um spezifische Navikularzellen, die - nach PAPANICOLAOU gefärbt - eindeutig aus der Vagina des Foeten stammen sollen und demnach auf einen weiblichen Foeten hinweisen würden. Beim männlichen Foeten sollen diese Zellen fehlen, stattdessen finden sich sogenannte Zellabfälle (Epithelschuppen). Es ergaben sich angeblich in 96 % der Fälle richtige Voraussagen. Eine andere Methode zur Vorausbestimmung des Geschlechtes ist der von SILIQUINI und RICCA beschriebene Nachweis von 17 - Ketosteroiden im Fruchtwasser, die sich nur bei Vorliegen einer Knabenschwangerschaft feststellen lassen. (Treffsicherheit von 97 %!) Die dritte dieser direkten Methoden ist das von ERBSLÖH angegebene intrauterine Fetogramm. Hier werden, nach Punktion der Amnionhöhle vom Bauch aus, 15 - 20 ccm eines Röntgenkontrastmittels in den Amnionsack injiziert, wonach, bei günstiger Lage der Genitalien des Foeten, diese im Röntgenbild zur Darstellung kommen und in den meisten Fällen einwandfreie Ergebnisse zustandekommen.

Diese drei Möglichkeiten, mit größtmöglicher Sicherheit das Geschlecht des erwarteten Kindes vorauszubestimmen, erfordern jedoch immer - als Voraussetzung ihrer Durchführbarkeit - eine Punktion der Eihöhle mit all den damit verbundenen Gefahren für Mutter und Kind, selbst wenn sie unter streng sterilen Kautelen durchgeführt werden. Aus diesem Grunde kann ihnen keine p r a k t i s c h e Brauchbarkeit zuerkannt werden.

b) indirekte Methoden:

DORN und SUGARMAN beschrieben 1932 den Kaninchentest: Geschlechtsreifen männlichen Tieren werden 10 ccm Morgenurin von Graviden

intravenös injiziert. Waren danach im Kaninchenhoden histologisch Spermatiden oder sogar reife Spermien nachweisbar, so handelte es sich um einen weiblichen Foeten; während bei einer Knabenschwangerschaft sich histologisch keine Veränderungen am Hoden des Kaninchens nachweisen ließen. Dieser Test wurde von vielen Autoren nachuntersucht und schließlich, wegen einer Treffsicherheit von nur 65 - 77 % als unbrauchbar abgelehnt.

Der Japaner ITOH gab 1940 eine Methode zur Vorausbestimmung des Geschlechtes des Foeten an, die auf der Existenz eines von ihm nachgewiesenen proteolytischen Fermentes im Urin der Graviden bei männlichen Foeten und der Zersetzung der Hoden-eiweißstoffe des Kaninchens durch dieses Ferment beruht. PAR-VIAINEN und MARKKANEN prüften diesen Test nach und fanden eine zu große Fehlerbreite. (Treffsicherheit 61 %).

Der vor einigen Jahren (1951), besonders durch Illustrierte, propagierte Bitterlingstest wird von BICKENBACH beschrieben. Es handelt sich darum, daß es bei diesem Süßwasserfisch, nach Einspritzung von Schwangerenurin, bei den Weibchen zu einer Ausbildung der Legeröhre kommt, wenn es sich um eine Mädchenschwangerschaft handelt, während sich bei den Männchen - falls ein männlicher Foet getragen wird - das sogenannte Hochzeitskleid ausbildet. Nach BICKENBACH hat diese Möglichkeit der Geschlechtsvorhersage eine Genauigkeit von 86 %.

Eine von NIEBURGS und GREENBLATT 1948 angegebene Methode will aus dem cytologischen Bild des Vaginalsekretes Gravidar Rückschlüsse auf das Geschlecht des erwarteten Kindes ziehen. ARTNER und KOLLER prüften die NIEBURGS'sche Methode nach und konnten bei 725 Graviden keine Unterschiede im Zellbild feststellen, aus denen eine sichere Geschlechtsprognose möglich wäre.

Eingehend befaßte sich DYROFF mit einer quantitativen interferometrischen Methode. Es handelt sich um eine Abbaureaktion des mütterlichen Serums an foetalen Hoden- und Ovariweißen. Im Falle eines Substratabbaues kommt es zu einer Konzentrationssteigerung des Substratserums, welche durch Vergleich mit dem ursprünglichen Serum in einem Flüssigkeitsinterferometer gemessen wird. DYROFF kam mit dieser Methode bei 100 Fällen zu einer

Treffsicherheit von 74 %.

Schließlich soll noch auf SCHÖNER hingewiesen werden, der die Behauptung aufstellte, daß im rechten Ovar der Frau mehr männliche und im linken Ovar mehr weibliche Eizellen angelegt werden. Er folgert daraus, daß bei einer regelmäßig alternierenden Ovulation, das Geschlecht des Kindes vorausbestimmen, ja sogar zu lenken sei. Dieser Methode kommt insofern keinerlei Bedeutung zu, als hierbei das allgemein bekannte Forschungsergebnis, daß die Geschlechtsdetermination des Foeten nicht durch die Chromosomen der Eizelle, sondern durch diejenigen der männlichen Samenzelle zustande kommt, völlig außer acht gelassen wird.

Im Jahre 1951 fand G.C. RICHARDSON eine neue chemische Methode zur Feststellung einer bestehenden Schwangerschaft. Es handelte sich um den Nachweis von freiem Oestron, das in großer Menge im Harn Schwangerer ausgeschieden werden soll und zwar - wie RICHARDSON feststellte - bereits kurze Zeit nach der Konzeption. Der Nachweis des freien Oestron geschieht durch die Herstellung des Na-Salzes des 2,4-Dinitrophenylhydrazons des Oestron, das ein braunes Farbprodukt im alkalischen Milieu bildet. Dieser braune Farbton beweist einen positiven Ausfall der Schwangerschaftsfrühreaktion.

G.W. RAPP und G.C. RICHARDSON stellten weitere Untersuchungen an, die den Nachweis der Oestrogensubstanz auch in anderen Körperflüssigkeiten zum Ziele hatten. Dabei fanden sie, daß bei einer Versuchsreihe nur die Hälfte der Mütter eine positive Reaktion im Speichel aufwiesen, wogegen die Reaktion im Urin bei allen Frauen positiv ausfiel.

Bei einer Nachprüfung der Geburtsergebnisse dieser Versuchsreihe wurde festgestellt, daß fast alle jene Frauen, bei denen ein negativer Ausfall der Reaktion im Speichel beobachtet wurde, Mädchen geboren hatten, während nahezu alle Frauen, die einen positiven Reaktionsausfall aufwiesen, einen Knaben zur Welt gebracht hatten.

Bei der Suche nach der für den positiven Ausfall des Speicheltestes verantwortlichen Substanz, wurde festgestellt, daß fast alle nichtschwangeren Frauen eine negative Reaktion zeigen, jedoch auch bei ihnen, nach einer Injektion von Testosteron oder Androsteron, ein positiver Reaktionsausfall zustande kommt.

RAPP und RICHARDSON nahmen aus diesem Grunde an, daß es sich um eine androgene Substanz handeln muß, die den positiven Reaktionsausfall verursacht. Ihre Hypothese stützten sie durch die Tatsache, daß dem Speichel eine elektive Ausscheidung gewisser Blutbestandteile oder deren Abbauprodukte zukommt, sodaß also bei Frauen, die einen männlichen Foeten tragen, dieser die hypothetische androgene Substanz in so großer Menge in die mütterliche Blutbahn abgibt, daß sie im Speichel erscheint und dann einen positiven Ausfall des Testes verursacht. Die oestrogenen Hormone hingegen sollen durch die Speicheldrüsen - wie durch ein Filter - zurückgehalten werden.

Um zu einer kritischen Bewertung des Testes zu kommen, führte RAPP an einer New-Yorker Frauenklinik Versuche an 376 Frauen durch. Es gelang ihm in 92 % seiner Fälle eine richtige Voraussage zu machen. In 8 % der Fälle ergab sich ein falscher positiver oder gar kein Ausfall der Reaktion. Die Ursache für die falschen Ergebnisse glaubte RAPP in dem Bestehen eines Diabetes bei dem einen Teil der Frauen - es kommt zu Kupplungsreaktionen mit Aldehyden und Ketonen, die ein falsches positives Ergebnis liefern - bei dem anderen Teil der Frauen in der Medikation von Aspirin oder Phenacetin innerhalb der letzten 48 Stunden vor der Durchführung des Testes, gefunden zu haben.

Es soll nun die von RAPP und RICHARDSON angegebene Methode kurz beschrieben werden:

Die fragliche Substanz im mütterlichen Speichel wird durch Zugabe von 2 Tropfen 0,5 n NaOH in das Na-Salz überführt, welches in Chloroform unlöslich ist. Durch die nachfolgende Extraktion mit 3 ml Chloroform sollen alle übrigen nicht-phenolischen Steroide entfernt werden, sodaß in der wässrigen Phase, die von der Chloroformphase getrennt wird, nur die reagierende Substanz und phenolische Steroide zurückbleiben.

Der wässrigen Phase werden 4 Tropfen 0,5 n Schwefelsäure zugefügt, wodurch das Na-Salz der fraglichen Substanz wieder in die freie Form überführt wird. Sodann werden 5 Tropfen einer frisch bereiteten, gesättigten alkoholischen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin zugefügt und 10 - 15 Minuten abgewartet. Danach werden 2 ml 0,5 n NaOH zugegeben. Die Entstehung eines braunen Farbtone, der länger als 2 Minuten bestehen bleibt, wird als positiver Ausfall der Reaktion gewertet. Bleibt die Farbe sofort oder noch vor Ablauf der 2 Minuten ab, so ist die Reaktion negativ.

Die Brauchbarkeit der von RAPP und RICHARDSON angegebenen Methode zur Vorausbestimmung des Geschlechtes des Kindes in utero, die nach dem umfangreichen Material von RAPP zunächst außer Zweifel zu stehen schien, ist von den meisten Nachuntersuchern sehr erheblich in Frage gestellt, wenn nicht abgelehnt worden.

Die Hypothese, daß es sich bei der fraglichen Substanz, deren Vorhandensein im Speichel einer einen männlichen Foeten tragenden Frau einen positiven Reaktionsausfall verursacht, um ein Androgen handelt, ist bis heute noch nicht bewiesen.

RAPP und RICHARDSON führen das Vorhandensein der hypothetischen androgenen Substanz auf eine vermehrte Abgabe dieses Stoffes aus dem kindlichen Organismus in die Blutbahn der Mutter zurück. Damit wird dem foetalen Organismus die Entfaltung einer hormonellen Aktivität zugesprochen. PHILIPP und SOETBEER schließen eine Aktivität des foetalen Hodens mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Sie stellten durch den Nachweis von 17-Ketosteroiden - nach der Methode von ZIMMERMANN - im Harn neugeborener Knaben und Mädchen fest, daß die Ausscheidung der 17-Ketosteroide bei beiden Geschlechtern annähernd gleich ist. Als Produktionsstätte dieser Körper nehmen PHILIPP und SOETBEER die unverhältnismäßig großen Nebennieren an. Sie kommen zu dem Schluß, daß, "wenn der Foet androgene Substanzen produzieren würde, die für sein Geschlecht typisch sind, in der Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn gegenüber den weiblichen Früchten ein quantitativ meßbarer Unterschied festzustellen sein müßte."

Die Oestrogenausscheidung setzt bei Mädchen erst um das 5., bei Knaben erst um das 13. Lebensjahr ein. Während das erste androgene Hormon bei beiden Geschlechtern im 3. Lebensjahr ausgeschieden wird.

SCHAIBLE und SCHLÜREN konnten in 120 Versuchen nachweisen, daß die Reaktion auch ohne die von RAPP und RICHARDSON besonders hervorgehobene Chloroformextraktion - bis auf 6 Fälle - das gleiche Resultat ergibt.

G.F. WINTER erzielte bei 100 Versuchen an Schwangeren 48 richtige und 52 falsche Ergebnisse und zweifelt mit diesem Resultat den Wert der Methode an.

Eine mehr positive Bewertung der Methode von RAPP und RICHARDSON gaben F. PLATTNER und S. HADAVI, die bei 70 Schwangeren eine Treffsicherheit von etwa 80 % fanden.

Bei der Untersuchung von 65 Schwangeren kam K.H. KRAKE zu nur 20 richtigen Ergebnissen, denen 25 Fehlresultate und 20 zweifelhafte Befunde gegenüberstanden. KRAKE beurteilt die RICHARDSON'sche Methode dahingehend, daß er ihre Brauchbarkeit stark in Zweifel zieht und ein Wirksamwerden von Androgenen ablehnt.

BOSCHANN und SECHELMANN bemühten sich um die Ausarbeitung einer quantitativen Bestimmungsmethode besonders deshalb, weil sie in der Verwendung der Tropfenmaße, infolge der immer unterschiedlich großen Abtropffläche von Pipetten und Büretten, ein ungenaues Maß für die zugesetzten Reagenzien sahen. Sie ersetzten die Tropfenzahl - wie wir das in Abänderung der RICHARDSON'schen Methode auch taten - durch genau in Kubikzentimetern angegebene Mengen. Ihre Resultate, die infolge der quantitativen Testreaktion mit größtmöglicher Genauigkeit erarbeitet wurden, bestätigten nicht die von RAPP gemachten Angaben. BOSCHANN und SECHELMANN glauben die Ursache dafür in der noch mangelhaft betriebenen Grundlagenforschung und in der Unkenntnis der Art der reagierenden Substanz sehen zu sollen.

Ebenso wie PHILIPP und SOETBEER kamen sie bei ihren Untersuchungen von foetalen Organ-Homogenaten zu dem Schluß, daß die unverhältnismäßig großen Nebennieren Träger der reagierenden Substanz sein können, jedoch der Unterschied zwischen Organen

männlicher und weiblicher Foeten so gering ist, daß er nicht die Ursache für einen positiven Ausfall des Testes sein kann.

BAUER und SCHUMANN schließlich benutzten die von RICHARDSON angegebene Methode. Sie fanden in 52,62 % von 114 Frauen, die einen Knaben gebären, in 28,33 % von Frauen mit Mädchengeburten und in 24,00 % von 150 Nichtgraviden einen positiven Reaktionsausfall. Nach ihrer Meinung besteht keine signifikante Übereinstimmung zwischen dem Geschlecht des Kindes und dem Ausfall der Reaktion.

Auch uns kam es, wie BOSCHANN und SECHELMANN, darauf an, eine möglichst quantitativ arbeitende Methode zu finden, die ein größtmögliches Maß an Genauigkeit aufwies. Die von RICHARDSON angegebene Auswertung der Ergebnisse des Speicheltestes erschien uns zu unsicher, weil sie der subjektiven Auffassung des Untersuchers zu viel Spielraum läßt.

I.) Voruntersuchungen:

Zunächst wurde in einer Reihe von Voruntersuchungen versucht, die günstigsten Arbeitsbedingungen für die Testmethode zu ermitteln.

a) Schon RAPP wies darauf hin, daß länger stehende alkoholische Lösungen von 2,4-Dinitrophenylhydrazin an der Luft zu Aldehyden oxydiert werden und dann einen falschen positiven Reaktionsausfall verursachen. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, haben wir mit dem BECKMAN'schen Spektralphotometer die Spektren einer frisch angesetzten, gesättigten alkoholischen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in einer Verdünnung von 1:100 gegen Aqua dest. als Blindwert unmittelbar nach dem Ansetzen der Lösung, nach 30 Minuten und 5 Stunden später gemessen. Es zeigte sich, daß die Extinktionswerte der 3. Meßreihe - nach 5 Stunden - nicht über denen der ersten und zweiten lagen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß keine Oxydation stattgefunden, bzw. sich

die Lösung nach 5 Stunden noch nicht verändert hat.

b) In einer weiteren Meßreihe wurde der für die Versuche günstigste Meßbereich ermittelt.

6 ml einer 0,5 mg %-igen wässrigen Oestronlösung wurden anstelle von 6 ml Speichel nach der auf Seite 14 beschriebenen Methode aufgearbeitet und das Absorptionsspektrum gemessen. Die graphische Darstellung der Extinktionswerte ergab ein Maximum bei 430 m μ (Abb. 1).

In einem 2. Versuch wurde anstelle von Oestron eine 0,5 mg %-ige wässrige Lösung von 7-Dehydro-iso-androsteron nach der gleichen Methode untersucht. Auch hier lag das Absorptionsmaximum bei 430 m μ (Abb. 2).

Nach diesen Voruntersuchungen wurde folgende Arbeitsvorschrift aufgestellt:

II.) Methode A.

Eine größere Menge frischen Speichels wird filtriert. Genau 6 ml dieses filtrierten Speichels werden in einen kleinen Kolben mit Schliffstöpsel abpipettiert, mit 0,3 ml 0,5 n NaOH versetzt und kräftig geschüttelt.

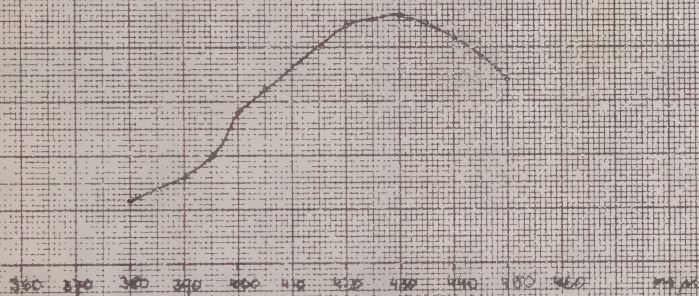
Dann fügt man 8 ml Chloroform hinzu und schüttelt 1 Minute. Diese Emulsion überführt man in ein Zentrifugenglas und zentrifugiert eine Minute bei hohen Drehzahlen.

Von der überstehenden klaren wässrigen Flüssigkeit pipettiert man genau 5 ml in ein anderes Reagensglas, versetzt mit 0,6 ml 0,5 n Schwefelsäure und schüttelt um. Zu dieser Lösung gibt man nun 0,2 ml einer frisch bereiteten, gesättigten alkoholischen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin und läßt 15 Minuten stehen. Nach dieser Zeit fügt man 2 ml 0,5 n NaOH zu, schüttelt und überführt in ein Zentrifugenglas. Man zentrifugiert einen eventuell entstehenden Niederschlag ab und gibt dann die braungefärbte Lösung in eine Meßkuvette. Die Messung erfolgt genau 3 Minuten nach der Zugabe der NaOH bei einer Wellenlänge von 430 m μ gegen die nachstehend beschriebene Blindlösung im BECKMAN'schen Spektralphotometer.

Blindlösung: Zur selben Zeit, in der man die Dinitrophenylhydrazinlösung zusetzt, versetzt man 5 ml Aqua dest. mit 0,6 ml 0,5 n Schwefelsäure und mit 0,2 ml 2,4-Dinitrophenylhydrazin-

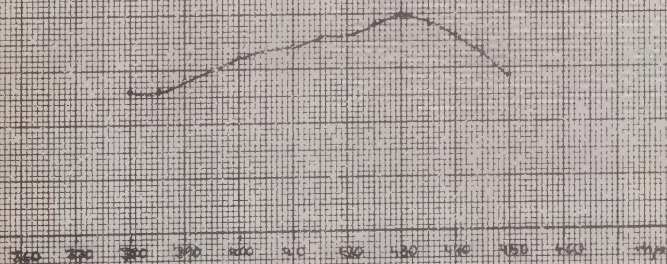
Abk. 1.

10 mm Schichtstärke



Abk. 2.

10 mm Schichtstärke



lösung und behandelt weiter wie oben.

Der Unterschied dieser Methode von der ursprünglich von RAPP und RICHARDSON angegebenen besteht einmal darin, daß durch die genau in Kubikzentimetern angegebenen Mengen der Reagenzien die Fehlerquelle der unterschiedlichen Tropfengröße ausgeschaltet wird; zum anderen in der exakteren Bestimmung des Reaktionsausfalles.

III.) Methode B.

Durch Abänderung der Methode A wurde in der folgenden Vorschrift versucht, die von RICHARDSON vermutete "androgene Substanz" weitgehend von den übrigen Speichelbestandteilen abzutrennen, um so zu exakteren Ergebnissen zu gelangen.

Zunächst ist der Arbeitsgang der gleiche wie oben beschrieben: 6 ml filtrierten Speichels werden mit 0,3 ml 0,5 n NaOH versetzt, geschüttelt und mit 8 ml Chloroform im Scheidetrichter extrahiert. Es folgt, nach Zugabe von 0,6 ml 0,5 n Schwefelsäure zu der abgetrennten wässrigen Phase, eine erneute Extraktion mit 8 ml Chloroform im Scheidetrichter.

Die wässrige Phase wird verworfen, die Chloroformphase wird destilliert. Der Rückstand des Destillates wird mit 5 ml Aqua dest. aufgefüllt und mit 0,3 ml 0,5 n NaOH versetzt. Dann werden 0,6 ml 0,5 n Schwefelsäure und 2 ml der 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung zugegeben. Man läßt 15 Minuten stehen und fügt dann 2 ml 0,5 n NaOH zu. Nach Abzentrifugieren eines möglichen Niederschlages erfolgt wieder - genau 3 Minuten nach Zugabe der NaOH - die Messung im BECKMAN'schen Spektralphotometer bei 430 m μ .

Bei dieser Methode wird ähnlich wie bei RICHARDSON zunächst das Na-Salz der vermutlichen "androgenen Substanz" hergestellt. Durch anschließende Extraktion mit Chloroform werden alle Substanzen, die kein in Chloroform lösliches Na-Salz bilden, aber selbst in Chloroform löslich sind, - wie z.B. 7-Dehydro-iso-androsteron und andere nichtphenolische Steroide - entfernt. Dann wird durch Zugabe von Schwefelsäure die androgene Substanz aus ihrem Na-Salz freigemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms erfolgt die übliche Bestimmung.

Unsere Untersuchungen wurden an 42 Graviden, 18 Nichtgraviden ohne Berücksichtigung des menstruellen Zyklus und 8 Nichtgraviden mit Berücksichtigung des menstruellen Zyklus durchgeführt.

Um zu einem einheitlichen Untersuchungsmaterial zu kommen, wurden die Versuchspersonen durch das beigefügte Merkblatt genau unterwiesen. Es wurde besonders darauf geachtet, daß innerhalb der letzten 48 Stunden keine Medikamente eingenommen worden waren, daß kein Diabetes bestand und daß die Zähne am Morgen der Untersuchung nur mit Wasser gereinigt wurden.

Merkblatt für Speicheluntersuchungen

Name: Alter:

Zeit des Speichelsammelns:

Letzte normale Periode:

Errechneter Geburtstermin:

Wir versuchen durch Untersuchung des Speichels der schwangeren Frau das Geschlecht des erwarteten Kindes vorauszubestimmen.

Da hierbei kleinste Hormonmengen gefunden werden müssen, ist es unbedingt notwendig, folgende Vorbedingungen genau zu beachten:

- 1) 48 Stunden vorher keine Medikamente (Abführmittel, Schlafmittel etc.) einnehmen.
- 2) 6 Stunden vorher nichts essen; am besten also morgens nüchtern. (Kein Obst, keine Säfte, keine Bonbons, kein Zucker!)
- 3) Morgens Zähne nur mit Wasser sauber bürsten, ohne Zahnpasta, da diese Fehlerwerte ergibt!
- 4) Bestand oder besteht noch eine Zuckerkrankheit?
- 5) Bestand oder besteht Gelbsucht oder eine Leberkrankheit?
- 6) Erhielten Sie in den letzten Wochen Hormone? (Tabletten oder Injektionen.) Wenn ja, welche Hormone?
- 7) Zunächst soll ein Paraffinwürfel, der unter heißem Wasser weich gemacht wurde, 5 Minuten gelutscht werden. Der hierbei gewonnene Speichel wird n i c h t gesammelt.
- 8) Sodann beginnt das Sammeln des Speichels unter Lutschen eines neuen Paraffinwürfels.

Die Meßwerte für die männlichen und weiblichen Geburten wurden in den folgenden Tabellen (1 und 2) zusammengestellt. Soweit als möglich wurden über kurze Zeitabstände hinweg wiederholte Untersuchungen zur Kontrolle ausgeführt. Wenn nicht genügend Speichel vorhanden war, wurde nur die Methode B durchgeführt.

In einer weiteren Versuchsreihe sollte untersucht werden, wie sich der Speichel Nichtgravider gegenüber dem Speichel Gravider verhält. (Tab. 3)

Die dritte Versuchsreihe sollte klären, ob die erheblichen Schwankungen, die sich aus den Untersuchungen Nichtgravider ergaben, vom menstruellen Zyklus abhängig sind. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

T A B E L L E 1

Nr.	E x t i n k t i o n s w e r t e		Schwangerschafts- monat
	Methode A	Methode B	
1	o.317	o.138	9.
2	o.304 o.402 o.383	o.101 o.095 o.224	7.
3	o.359 o.264 o.352 o.415	o.051 o.108 o.159 o.073	6.
4	o.346	o.029 o.174	9.
5		o.161 o.177 o.191	9.
6	o.294 o.146 o.158	o.146 o.104 o.125	9.
7	o.373	o.194	6.
8		o.124	7.
9		o.149 o.176	6.
10	o. o.570	o.285 o.227	9.
11		o.162	9.
12	o.172	o.183	6.
13		o.069	9.
14	o.195	o.096	9.
15		o.118	9.
16		o.294	8.
17	o.149	o.093	8.

T A B E L L E 2

Nr.	Extinktionswerte		Schwangerschafts- monat
	Methode A	Methode B	
1	o.375 o.394 o.448	o.131 o.151 o.243 o.204	9.
2	o.285 o.292 o.419 o.267	o.152 o.201 o.179 o.115	9.
3	o.425 o.408	o.176 o.147 o.230	7.
4	o.269	o.186	8.
5		o.196 o.231 o.269	9.
6	o.454 o.161	o.109	7.
7	o.422 o.446	o.174 o.138	6.
8		o.209	9.
9	o. o.211	o.244 o.334	6.
10	o.491	o.148	9.
11	o.355	o.114 o.272 o.109	7.
12		o.103	
13	o.457	o.147 o.157 o.150	9. 9.
14	o.461 o.430	o.169 o.179	8.
15		o.147	8.
16	o.234	o.106	9.
17		o.054	9.
18		o.134	8.
19	o.239	o.056	9.
20	o.173	o.162	9.
21		o.089	9.
22		o.123	8.
23	o.210	o.091	10.
24	o.092	o.080	8.
25	o.126	o.093	7.

T A B E L L E 3

Nr.	E x t i n k t i o n s w e r t e		
	Methode A	Methode B	
1		0.133	
2	0.375	0.153	
3	0.320	0.224	
4	0.430	0.161	
5		0.184	
6	0.509	0.156	
7		0.214	
8		0.184	
9		0.174	
10	0.459	0.128	
11	0.142	0.124	
12		0.235	
13		0.145	
14	0.324	0.096	
15		0.157	
16	0.430	0.152	
17	0.279	0.163	
18		0.175	

T A B E L L E 4

Nr.	E x t i n k t i o n s w e r t e		Tag des Zyklus
	Methode A	Methode B	
1	o.540	o.232 o.191 o.159 o.254	1. 7. 14. 23.
2	o.344 o.492	o.096 o.210 o.143 o.095	27. 17. 23. 4.
3	o.404	o.101 o.219 o.266 o.251	29. 13. 20. 9.
4	o.446 o.340	o.175 o.195 o.141 o.062	24. 9. 16. 28.
5	o.098	o.086 o.200 o.109 o.224	16. 14. 20. 11.
6	o.392 o.387 o.138	o.123 o.116 o.124 o.121	2. 9. 15. 1.
7	o.317 o.345 o.357 o.214	o.223 o.240 o.147 o.255	7. 22. 2. 8.
8	o.449 o.440	o.214 o.219 o.144 o.193	1. 16. 23. 29.

Zur Klärung der Brauchbarkeit unserer und damit auch der RICHARDSON'schen Methode, führten wir bei unserem Untersuchungsmaterial 2 - 4 Mehrfachbestimmungen durch.

Auf Grund der statistischen Auswertung dieser Versuche (nach GEBELEIN und HEITE) ergab sich, daß zu erwarten ist, daß in $\frac{2}{3}$ aller Fälle der wahre Wert der Extinktion bei den - nach Methode B bestimmten - männlichen Geburten um $\pm 0,05$ Einheiten vom gemessenen Wert abweichen kann. Dieselbe Zahl ergab sich bei den weiblichen Geburten, sowie bei den Nichtgraviden mit Berücksichtigung des menstruellen Zyklus.

Bei den Berechnungen nach der Methode A ergaben sich teilweise etwas höhere Werte bis zu $\pm 0,09$. Schon diese Werte zeigen, daß die Schwankungsbreite beim Einzelfall sehr groß ist.

Die nach den üblichen Methoden durchgeführte Berechnung der Mittelwerte und der mittleren quadratischen Abweichung der Einzelwerte, sowie der mittleren Streuungen der Mittelwerte, ist in Tabelle 5 zusammengestellt.

T A B E L L E 5

	M e t h o d e A			M e t h o d e B		
	Mittelwert	Mittlere quadrat. Streuung der Einzelwerte	Mittlere quadrat. Streuung des Mittelwertes	Mittelwert	Mittlere quadrat. Streuung der Einzelwerte	Mittlere quadrat. Streuung des Mittelwertes
Männliche Geburten	0.305	± 0.110	± 0.0266	0.145	± 0.061	± 0.01
Weibliche Geburten	0.328	± 0.116	± 0.0231	0.159	± 0.058	± 0.00
Nichtgravide ohne Berücksichtigung des Zyklus	0.363	± 0.111	± 0.0392	0.164	± 0.042	± 0.01
Nichtgravide zwischen 1. und 10. Tag des Zyklus	--	--	--	0.180	± 0.056	± 0.01
Nichtgravide zwischen 11. und 20. Tag des Zyklus	--	--	--	0.178	± 0.057	± 0.018
Nichtgravide zwischen 21. und 30. Tag des Zyklus	--	--	--	0.156	± 0.052	± 0.018

Es ist ohne weiteres zu erkennen, daß

1. die Mittelwerte aller Bestimmungen nach Methode A größer sind, als die Mittelwerte der Bestimmungen nach Methode B.
2. innerhalb der Methode B die Mittelwerte so nahe beieinander liegen, daß sich schon die einfache mittlere Streuung der Mittelwerte überdeckt.

Ein Unterschied zwischen den Extinktionswerten der Graviden und der Nichtgraviden besteht nicht. Ebenso war der Versuch, die Extinktionswerte bei den Nichtgraviden in Abhängigkeit vom menstruellen Zyklus zu bringen, erfolglos geblieben.

Die gesamte Streubreite der Einzelwerte ist so groß, daß sie z.B. im Fall der Nichtgraviden ohne Berücksichtigung des menstruellen Zyklus zwischen 0,040 und 0,480 liegen würde.

Diese Angabe, zusammen mit der oben angeführten, aus der Mehrfachbestimmung ermittelten, zu erwartenden Streuung der Einzelwerte zeigt, daß diese Methode zur Vorausbestimmung des Geschlechtes des Kindes praktisch nicht verwertbar ist.

Nach unseren Untersuchungen, die nach einer, auf dem RICHARDSON'schen Speicheltest aufgebauten, verbesserten und quantitativen Arbeitsmethodik durchgeführt wurden und deren statistischer Auswertung, müssen wir diese Methode zur Geschlechtsvorherbestimmung des Kindes als unbrauchbar ablehnen.

Ebenso bezweifeln wir ein Wirksamwerden von Androgenen, das RICHARDSON vermutete. Damit schließen wir uns der Meinung von FINKE an, wonach die erste Ausscheidung von androgenen Hormonen bei beiden Geschlechtern nicht vor dem 3. Lebensjahr stattfindet. Es können aber verschiedene andere Substanzen, die eine Aldehyd- oder Keto-Gruppe tragen, die Reaktion mit der alkoholischen 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung eingehen.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Zunächst wurde ein Überblick über die Methoden der prae-natalen Geschlechtsbestimmung gegeben. Anschließend wurde der von RICHARDSON angegebene Speicheltest diskutiert.

Es folgten Voruntersuchungen zur Ermittlung der günstigsten Arbeitsbedingungen für die Testmethode. Danach wurde als Arbeitsvorschrift die Methode A aufgestellt, die - im Gegensatz zu der von RICHARDSON angegebenen - eine quantitative Bestimmung des Reaktionsausfalles ermöglicht.

Die Methode A wurde in die Methode B abgeändert, um die von RICHARDSON vermutete "androgene Substanz" weitgehend von den übrigen Speichelbestandteilen abzutrennen und so zu exakteren Ergebnissen zu gelangen.

Die eigenen Untersuchungen wurden an 42 Schwangeren, 18 Nichtgraviden ohne Berücksichtigung des menstruellen Zyklus und an 8 Nichtgraviden mit Berücksichtigung des menstruellen Zyklus durchgeführt. Die Versuchsergebnisse wurden in Tabellen zusammengestellt.

Zur Klärung der Brauchbarkeit der Methode wurde eine statistische Auswertung vorgenommen. Aus den Ergebnissen dieser Berechnungen geht hervor, daß weder ein Unterschied zwischen den Extinktionswerten der Graviden und der Nichtgraviden, noch eine Abhängigkeit vom menstruellen Zyklus bei den Nichtgraviden besteht.

Somit kann abschließend festgestellt werden, daß diese Methode der Geschlechtsvorausbestimmung des Kindes aus dem Speichel der Mutter als unbrauchbar abzulehnen ist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dyroff für die Überlassung des Themas und für das Referat zu danken.

Herrn Dr. Büttner danke ich für Rat und Hilfe bei der experimentellen und wissenschaftlichen Arbeit.

Herr Dr. Dittmeyer und Herrn Dr. Reuß verdanke ich wertvolle Hinweise zur Methode.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- | | |
|--------------------------------|---|
| Artner u. Koller | Schweiz. med. Wschr. 83 (1953): 55. |
| Bauer, K. u. F. Schumann | Wien. klin. Wschr. 66 (1954): 939. |
| Bickenbach, W. | Dtsch. med. Wschr. 76 (1951): 1380. |
| Boschann, H. u. F. Sechelmann | Geburtsh. u. Frauenhkd. 15 (1955): 342. |
| Breitner, J. | Münch. med. Wschr. 94 (1952): 1126. |
| Dorn u. Sugarman | J. Amer. Med. Ass. 99 (1932): 1659. |
| Dyroff, R. | M Schr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 73 (1926): 129. |
| Erbslöh, J. | Zbl. Gynäk. 66 (1942): 250. |
| Finke, L. | Med. Klin. 51 (1956): 313. |
| Ders. | Zbl. Gynäk. 74 (1952): 449. |
| Förster, C. | Med. Klin. 47 (1952): 266. |
| Gebelein, H. u. H.-J. Heite | Statistische Urteilsbildung. Berlin 1951, S. 130 ff. |
| Itoh, R. | Zbl. Gynäk. 64 (1940): 1302. |
| Käsbacher, M. | Hippokrates 15 (1944): 386. |
| Krake, K. H. | Dtsch. med. Wschr. 79 (1954): 1356. |
| Langreder, W. | Arch. Gynäk. 180 (1951): 248. |
| Manger, J. | Dtsch. med. Wschr. 59 (1933): 885. |
| Martius, H. | Lehrbuch der Geburtshilfe. G. Thieme, Stuttgart 2. Auflage 1952, S. 138 ff. |
| Nieburgs, H. u. R. Greenblatt | Amer. J. Obstetr. Gynec. 61 (1951): 1317. |
| Parviainen, S. u. O. Markkanen | Zbl. Gynäk. 67 (1943): 1246. |
| Philipp u. Soetbeer | Med. Welt 20 (1951): 301. |
| Plattner, F. u. S. Hadavi | Münch. med. Wschr. 96 (1954): 1020. |
| Rapp, G. u. G. Richardson | Science 115 (1952): 265. |
| Richardson, G. | Amer. J. Obstetr. Gynec. 61 (1951): 1317. |
| Schaible, G. u. E. Schlüren | Dtsch. med. Wschr. 77 (1952): 1609. |
| Schöner, O. | Ber. Gynäk. 19 (1931): 611. |
| Seitz, H. | Geburtsh. u. Frauenhkd. 12 (1952): 1134. |
| Winter, G. F. | Zbl. Gynäk. 76 (1954): 15. |

Lebenslauf

Am 3. Oktober 1928 wurde ich als Sohn des Dr. med. August Henrichsen und seiner Ehefrau Lilli, geb. Wimmel, zu Frankfurt/M-Höchst geboren.

Von Ostern 1935 bis Ostern 1939 besuchte ich die Volksschule - Oberfeldschule - in Frankfurt/M-Höchst. Von Ostern 1939 bis Dezember 1943 besuchte ich die damalige Oberschule für Jungen in Frankfurt/M-Höchst. Im Januar 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer eingezogen und war bis Ende März 1945 im Einsatz.

Nach Kriegsende - von Januar 1946 bis Februar 1949 - besuchte ich die jetzige Leibnizschule, Realgymnasium für Jungen, in Frankfurt/M-Höchst, an welcher ich am 12. Februar 1949 die Reifeprüfung bestand.

Vom 1. März 1949 bis 7. Februar 1950 war ich zur Ableistung des vorgeschriebenen Krankenpflegedienstes im St. Markus-Krankenhaus Frankfurt/M-Bockenheim tätig.

Vom Sommersemester 1950 bis zum Wintersemester 1952/53 war ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen in der medizinischen Fakultät immatrikuliert. Dort bestand ich am 26. Juli 1952 die ärztliche Vorprüfung.

Im Sommersemester 1953 war ich in der medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/M immatrikuliert. Zum Wintersemester 1953/54 wechselte ich wieder an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, an welcher ich am 30. Januar 1956 die ärztliche Prüfung bestand.

Seit 1. März 1956 bin ich als Pflichtassistent an der 2. Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Nürnberg angestellt.

